

氏名 日 高 秀 邦

授与した学位 博 士

専攻分野の名称 医 学

学位授与番号 博 甲 第 1300 号

学位授与の日付 平成 6 年 9 月 30 日

学位授与の要件 医学研究科外科系麻酔・蘇生学専攻

(学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目 ラットにおけるハロタン肝障害に及ぼす亜鉛の影響

論文審査委員 教授 辻 孝夫 教授 産賀 敏彦 教授 岡田 茂

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

ハロタン肝障害のラットモデルにおける肝障害の原因は、ハロタンと肝ミクロゾーム中チトクロームP-450（以下P-450と略）との還元状態での相互作用やハロタンの還元的代謝で生じるフリーラジカルを含む中間代謝産物の毒性が考えられている。本研究は、ラットにフェノバルビタールを投与し、絶食の後、低酸素下にハロタンを吸入投与して作成した肝障害に対し、ハロタン投与24時間前に亜鉛を投与（5, 10, 20mg/kg体重）し、血清GPT値、肝メタロチオネイン量、肝ミクロゾームP-450量および肝組織所見から、肝障害に及ぼす亜鉛の影響を調べ、亜鉛が影響を与える機序について検討したものである。

10, 20mg/kgの亜鉛投与は、ハロタン投与終了24時間後の著明な血清GPT値の増加を有意に抑制し、肝の小葉中心性の壊死を減少させた。亜鉛投与は、ハロタン投与直前の肝ミクロゾームP-450量を投与量依存的に有意に減少させた。亜鉛投与により投与量依存的に誘導された肝メタロチオネインは、低酸素下ハロタン投与前後で、いずれの投与量においても、有意な減少を示さなかった。

以上の結果より、ラット低酸素ハロタン肝障害において、亜鉛前投与は、小葉中心性の肝細胞壊死を減少させ、保護作用を持つことが示された。そして、その保護作用の機序として、肝ミクロゾームP-450が減少し、ハロタンとP-450の還元的状態における相互作用が抑制されたことが、重要と考えられ、亜鉛により誘導された肝MTのフリーラジカルの消去作用は、主要な機序とは考え難かった。

論文審査の結果の要旨

本研究はラットにおけるハロタン肝障害に及ぼす亜鉛の影響を研究したもので、動物モデルとして低酸素下にハロタンを吸入投与し事前に種々の濃度の亜鉛投与を行っている。その結果、10, 20mg/kgの亜鉛投与は、著明な血清GPT値の増加を有意に抑制すること、さらには肝ミクロゾームP-450量も減少させていることなどがわかり病因解明に貴重な知見を得ている。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。